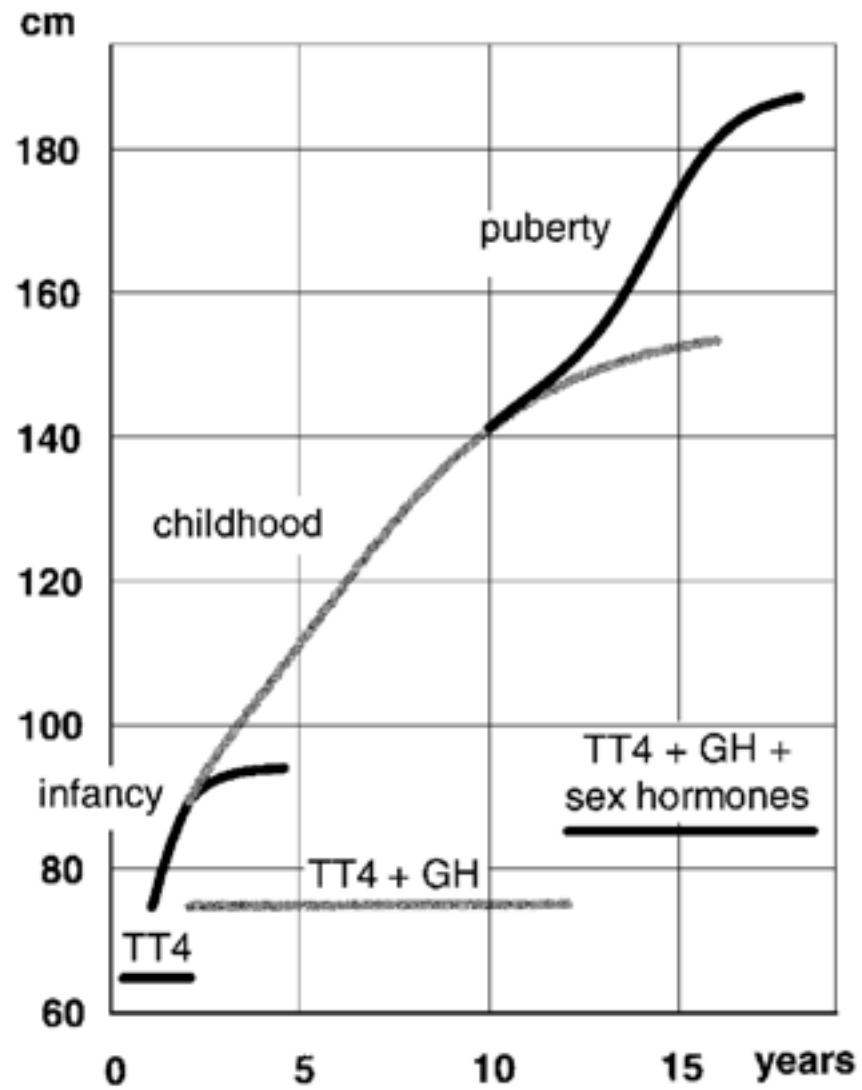
Basse stature

06 ottobre 2015

Modello di Karlberg

il bambino:

come è rispetto ai coetanei ?

come è rispetto ai genitori ?

sta crescendo regolarmente o sta crescendo poco ?

come è il suo “tempo” di crescita ?

La bassa statura è una condizione caratterizzata da valori staturali inferiori al 3° percentile (-2DS) rispetto al gruppo dello stesso sesso ed età

L'arresto di crescita è una condizione caratterizzata da una velocità di crescita inferiore al 10° percentile per la velocità di crescita.

una crescita staturale è quindi patologica o sospetta quando:

l'altezza sia inferiore di -2 DS rispetto alla statura media dei genitori

o anche

quando la velocità di crescita sia inferiore al 10° percentile per l'età

La statura è un parametro statico, la velocità di crescita è un parametro dinamico

Perché il bambino non cresce ?

oppure, meglio,

la bassa statura rappresenta una variante normale

o il sintomo di un processo patologico ?

Table 18.: **Short stature can be classified in line with recommendations from ESPE** (European Society for Paediatric Endocrinology) [Wit et al. 2007] (**▶ 11.3 Syndrome Specific Growth Charts**).

Constitutional or idiopathic short stature (ISS)

- Idiopathic familial short stature
- Constitutional short stature with pubertal delay

Primary growth failure

- SGA (Small for Gestational Age)
- foetal alcohol spectrum disorders
- Non-familial short stature with or without pubertal delay
- Clinically defined syndromes with and without known chromosomal abnormalities (some of the most frequent syndromes: Turner syndrome, Down syndrome, Noonan syndrome, Prader-Willi syndrome, Russell-Silver syndrome)
- Skeletal dysplasias (some of the most frequent dysplasias: Achondroplasia, hypochondroplasia, multiple epiphyseal dysplasia)
- Primary disorders of bone growth

Secondary growth failure

- Malnutrition
- Failure to thrive due to insufficient availability of breast milk
- Iatrogenic short stature
- Psychosocial short stature
- Endocrine disorders including growth hormone deficiency (congenital/acquired) and growth hormone insensitivity
- Chronic renal failure
- Chronic pulmonary, gastro-intestinal, cardiac disease
- Disorders of calcium, phosphate, and other metabolic disorders

Bassa statura

Varianti normali del processo di crescita

- Bassa statura familiare
- Ritardo costituzionale di crescita e pubertà

Malattie non endocrine

- Malattie croniche
- Sindrome di Turner
- Ritardi di crescita ad inizio intrauterino

Malattie endocrine

- Ipotiroidismo
- Sindrome di Cushing
- Pseudoipoparatiroidismo
- Deficit di GH

Cause di Bassa Statura e frequenza % approssimativa

Causa	%
Ritardo costituzionale di crescita e pubertà Bassa statura familiare Bassa statura idiopatica	82
Ritardo intrauterino di crescita	9
Malattie croniche internistiche	6
Cromosomopatie e sindromi mendeliane	1
Osteocondrodisplasie	1
Deficit di GH e altre endocrinopatie	1

Height

Infants (mo)

3 6 9 12 15 18 21 24

Children (yr)

9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

+2 σ

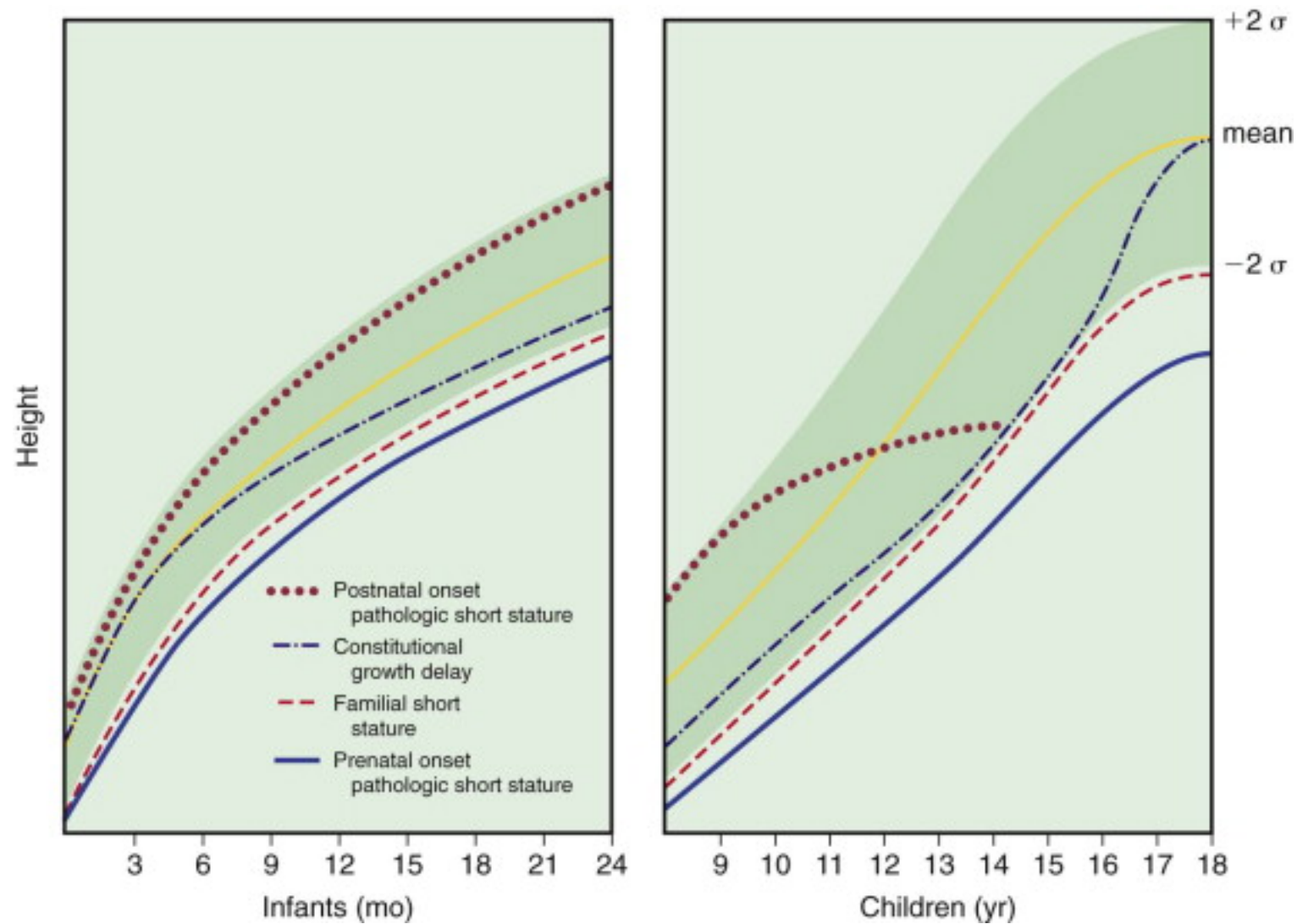
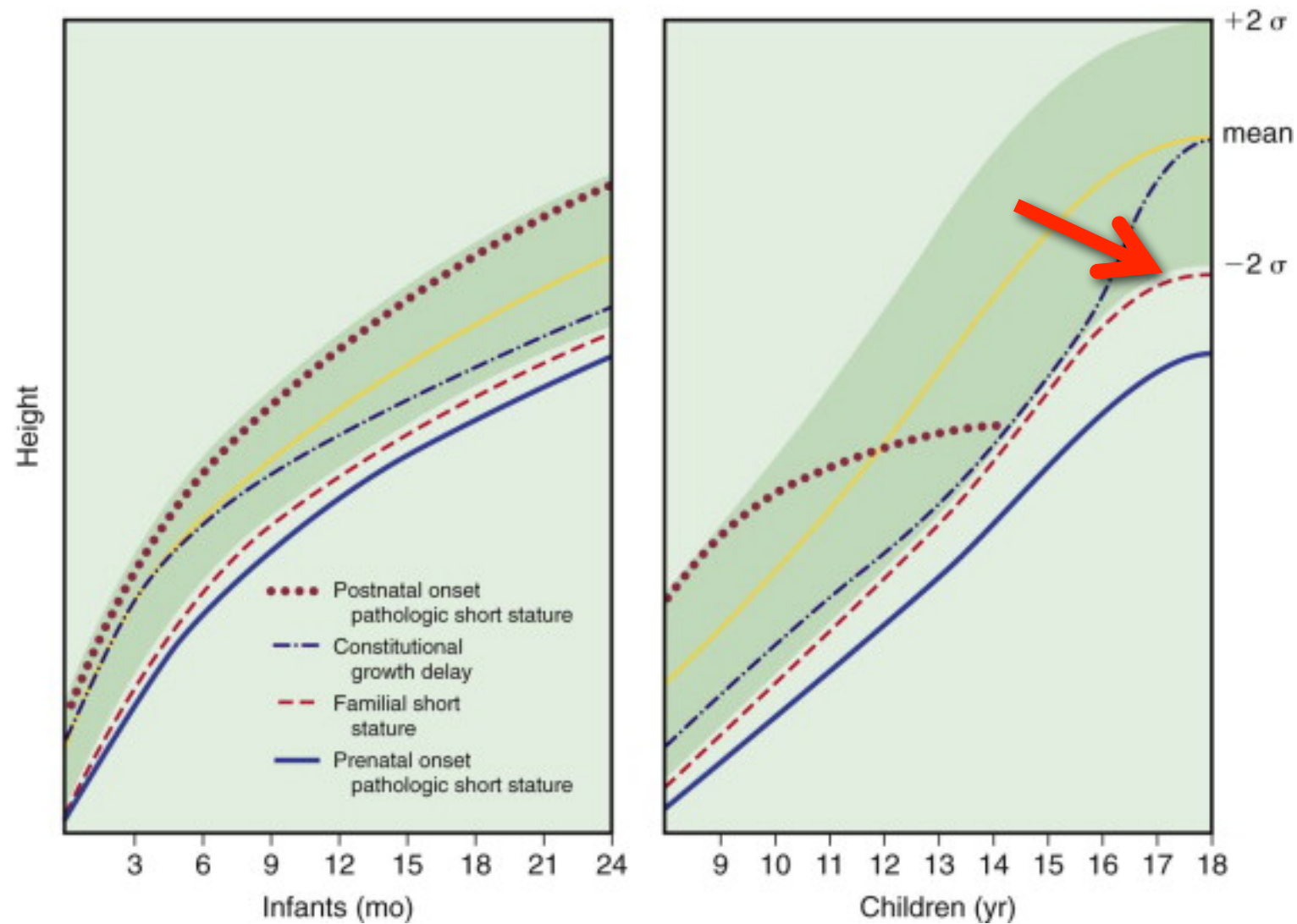
mean

−2 σ

Postnatal onset pathologic short stature

Constitutional growth delay

Familial short stature

Prenatal onset pathologic short stature

Bassa statura familiare

- Peso e lunghezza alla nascita normali
- Crescita parallela al 3° centile dopo i 2-3 anni
- Età ossea corrispondente alla cronologica
- Pubertà in epoca normale e regolare
- Statura finale corrispondente a quella bersaglio
- Esami di laboratorio generalmente non necessari

Height

Postnatal onset pathologic short stature

Constitutional growth delay

Familial short stature

Prenatal onset pathologic short stature

3 6 9 12 15 18 21 24

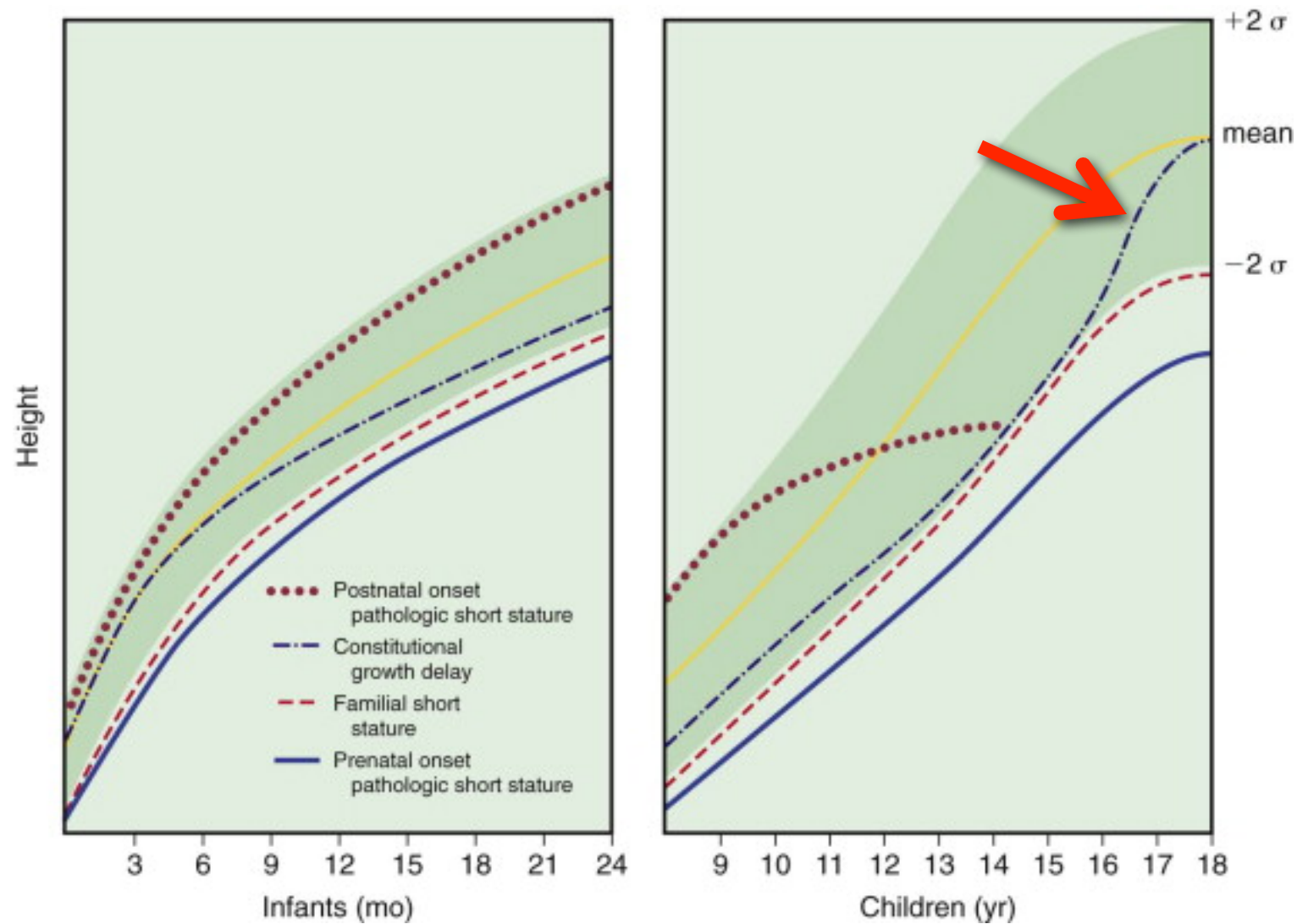
Infants (mo)

+2 σ

mean

−2 σ

9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Children (yr)

Ritardo puberale costituzionale

- Rallentamento della crescita che si accentua in epoca puberale (ritardata)

	M	F
- Età cronologica	> 14 anni	> 13 anni
- Età ossea	< 14 anni	< 13 anni

- Ridotta statura per età cronologica, solitamente appropriata per età ossea
- Familiarità positiva
- Statura finale conforme alla statura bersaglio
- Trattamento SOLO in caso di problemi psicologici importanti

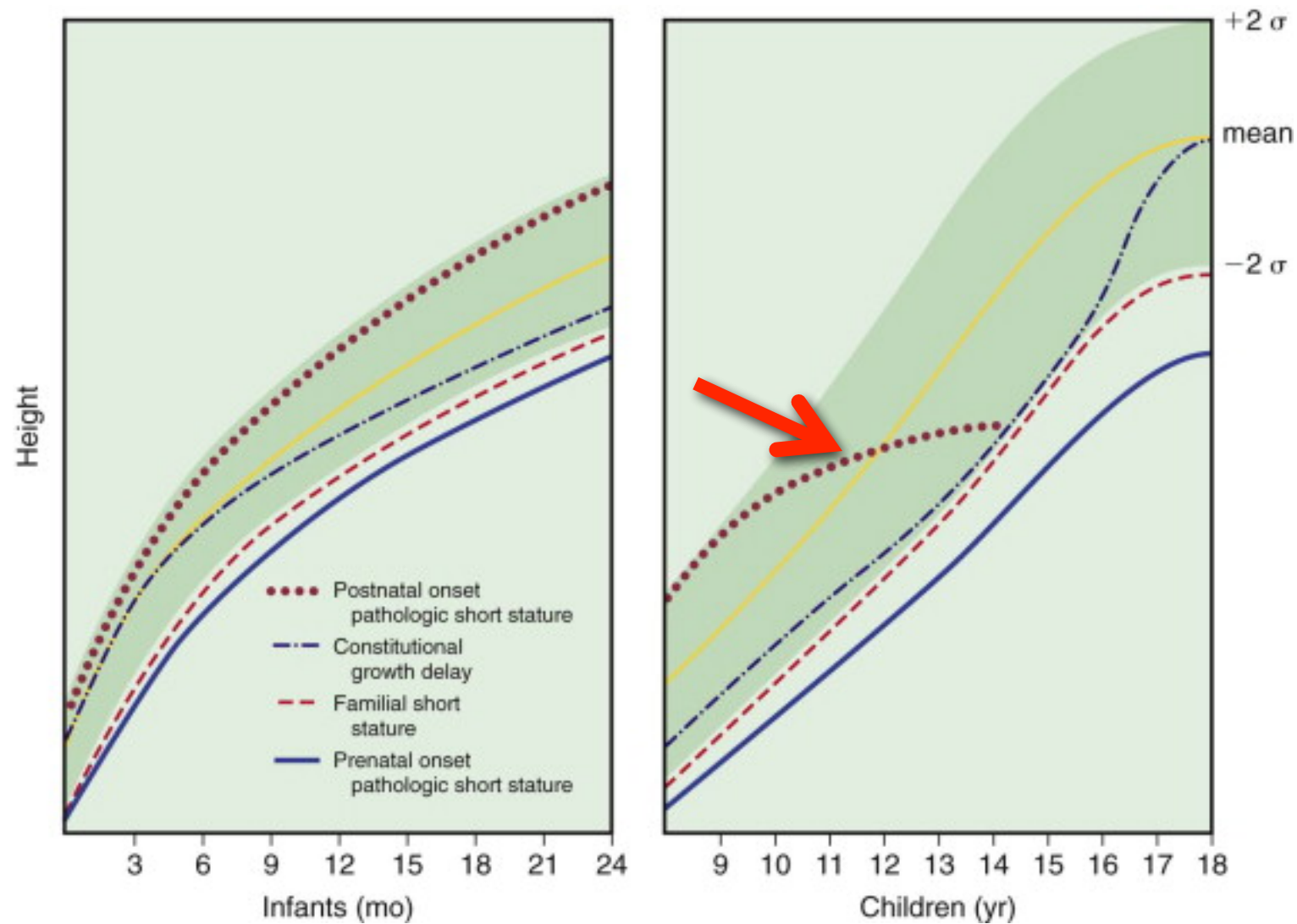
Ritardo puberale costituzionale
trattamento

- Ragioni psicologiche: 6 mesi di trattamento

- M: Testosterone enantato 50-100 mg
  ogni 4 settimane
- F: Etinilestradiolo 5-10 μg/die

- Peak bone mass ??

Individuare quella parte di soggetti che hanno bisogno di ulteriori indagini diagnostiche

- Difetto di crescita presente già dalla nascita
- Crescita nei primi periodi regolare e rallentata in seguito
- Valutazione dello stato di nutrizione e delle condizioni cliniche generali
- Escludere patologie croniche di organo o di apparato

Malattie croniche
conseguenze

Scarso accrescimento

Pubertà ritardata

Patogenesi

- Deficit di apporto o di utilizzazione di energia
- Danno iatrogeno
- Danno ipofisario

Malattie croniche - accrescimento

Patologia cronica sistemica
- renale
- intestinale
- cardiaca
- respiratoria
- ematologica
- neurologica
- osteoartromuscolare

Sequele irradiazione SNC

Anoressia nervosa

Celiachia e ipostaturalità

Bassa statura

Riduzione del peso

Ritardo di età ossea

ATG positivi

Sempre controllare IgA

Biopsia intestinale positiva

Frequenza 1/50

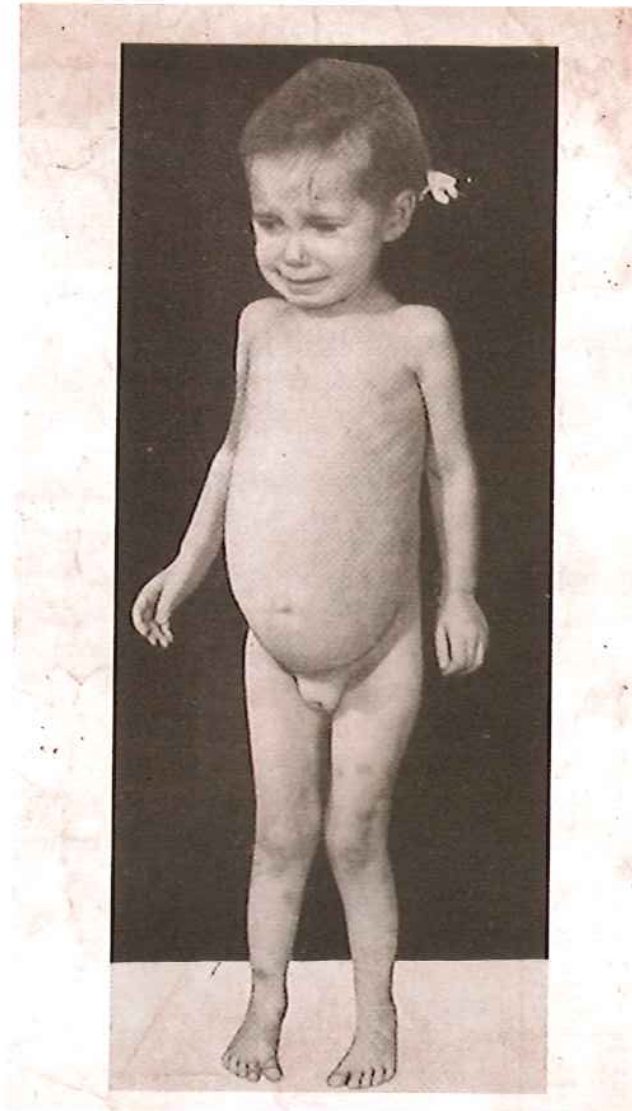



Figure 113: A child with untreated coeliac disease from an old textbook of paediatrics.

ACTA PÆDIATRICA
NURTURING THE CHILD

Acta Pædiatrica ISSN 0803-5253

REVIEW ARTICLE

Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention

Morey Haymond[1], Anne-Marie Kappelgaard (amk@novonordisk.com)[2], Paul Czernichow[3], Beverly MK Biller[4], Koji Takano[5], Wieland Kiess[6], on behalf of the participants in the global advisory panel meeting on the effects of growth hormone

1.Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
2.Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark
3.Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
4.Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
5.University of Tokyo, Tokyo, Japan
6.Hospital for Children and Adolescents, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Figure 4 Severe growth hormone deficiency (GHD). If weight and height growth are delayed with a normal head circumference, an endocrinopathy, such as GHD, is suspected. Children with GHD have a slow or flat rate of growth, usually < 2 inches (5 cm) per year. The slow growth may not appear until a child is 2–3 years old. The child will be much shorter than most or all children of the same age and gender. Data are for a representative growth curve showing the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 97th percentiles. Dots show a typical growth curve for a child with GHD.

2013 Haymond GH Early treat...

ACTA PÆDIATRICA
NURTURING THE CHILD

Acta Pædiatrica ISSN 0803-5253

REVIEW ARTICLE

Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention

Morey Haymond[1], Anne-Marie Kappelgaard (amk@novonordisk.com)[2], Paul Czernichow[3], Beverly MK Biller[4], Koji Takano[5], Wieland Kiess[6],
on behalf of the participants in the global advisory panel meeting on the effects of growth hormone

1.Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
2.Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark
3.Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
4.Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
5.University of Tokyo, Tokyo, Japan
6.Hospital for Children and Adolescents, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Figure 5 Acquired hypothyroidism. Short stature and decreasing percentiles dating from the onset of hypothyroidism are characteristic of the condition. Data are for a representative growth curve showing the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 97th percentiles. Dots show a typical growth curve for a child with hypothyroidism.

2013 Haymond GH Early treatment

ACTA PÆDIATRICA
NURTURING THE CHILD

Acta Pædiatrica ISSN 0803-5253

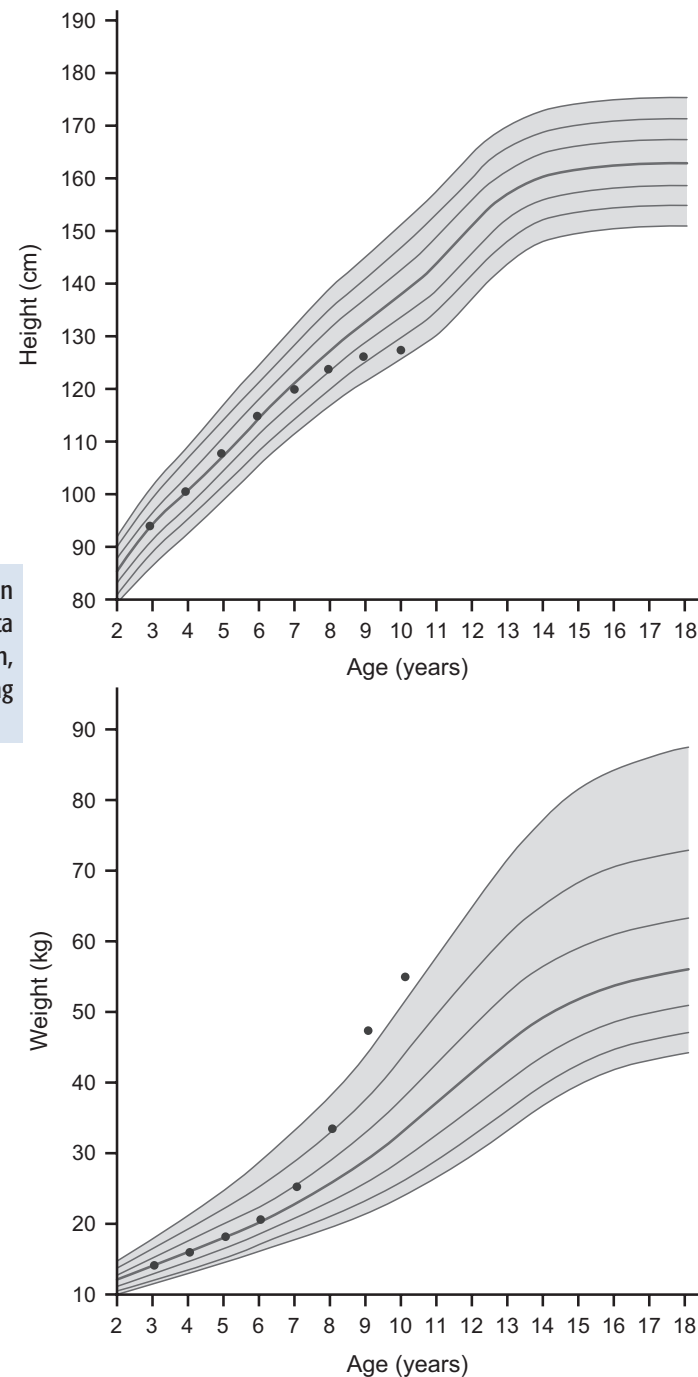
REVIEW ARTICLE

Early recognition of growth abnormalities permitting early intervention

Morey Haymond[1], Anne-Marie Kappelgaard (amk@novonordisk.com)[2], Paul Czernichow[3], Beverly MK Biller[4], Koji Takano[5], Wieland Kiess[6],
on behalf of the participants in the global advisory panel meeting on the effects of growth hormone

1.Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA
2.Novo Nordisk A/S, Bagsværd, Denmark
3.Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France
4.Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA
5.University of Tokyo, Tokyo, Japan
6.Hospital for Children and Adolescents, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Figure 6 Children with Cushing syndrome characteristically demonstrate an increase in weight velocity with a concomitant decrease in height velocity. Data are for a representative growth curve showing the 3rd, 10th, 25th, 50th, 75th, 90th, 97th percentiles. Dots show a typical growth curve for a child with Cushing syndrome.

2013 Haymond GH Early treatment

Difetti di crescita

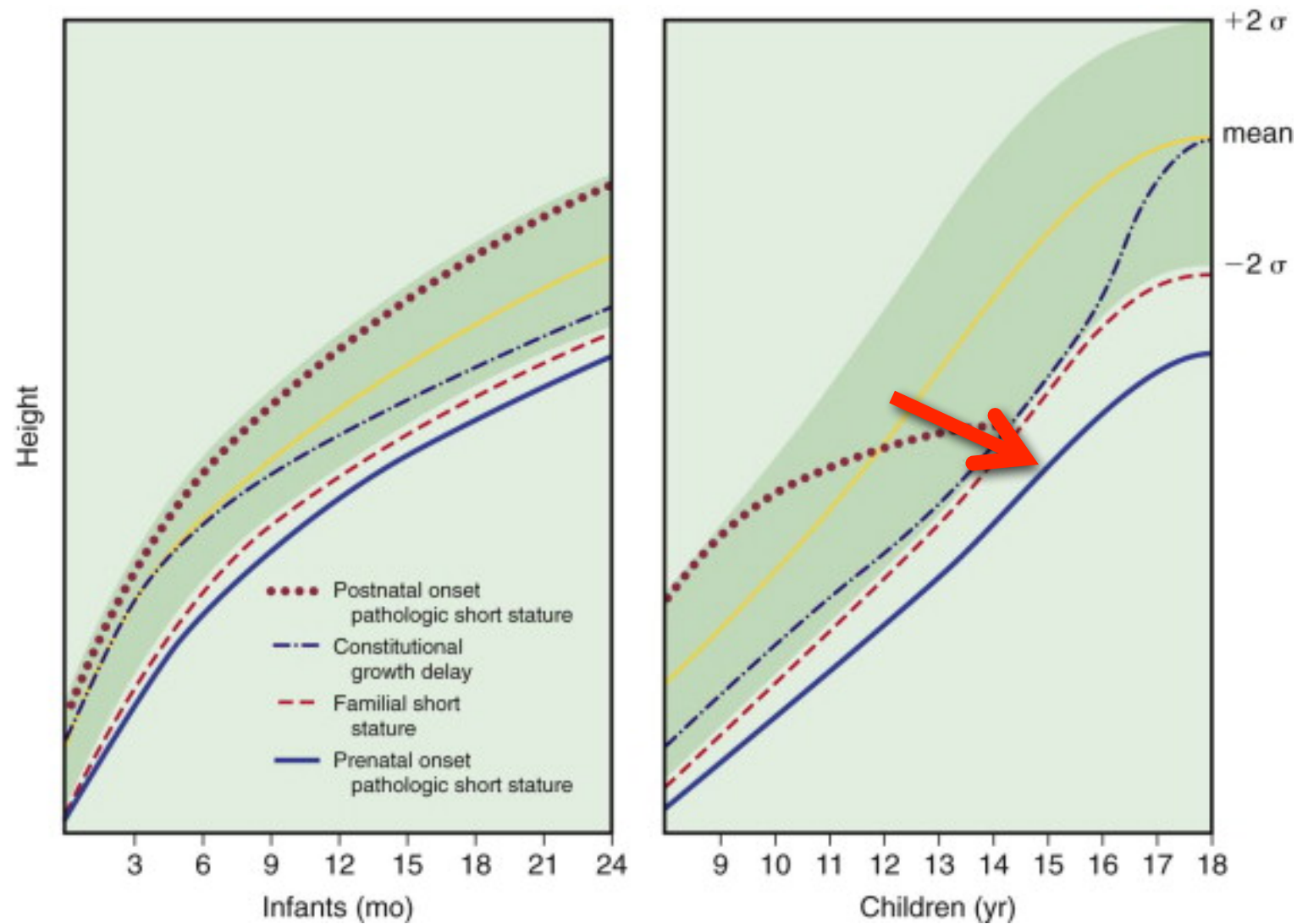
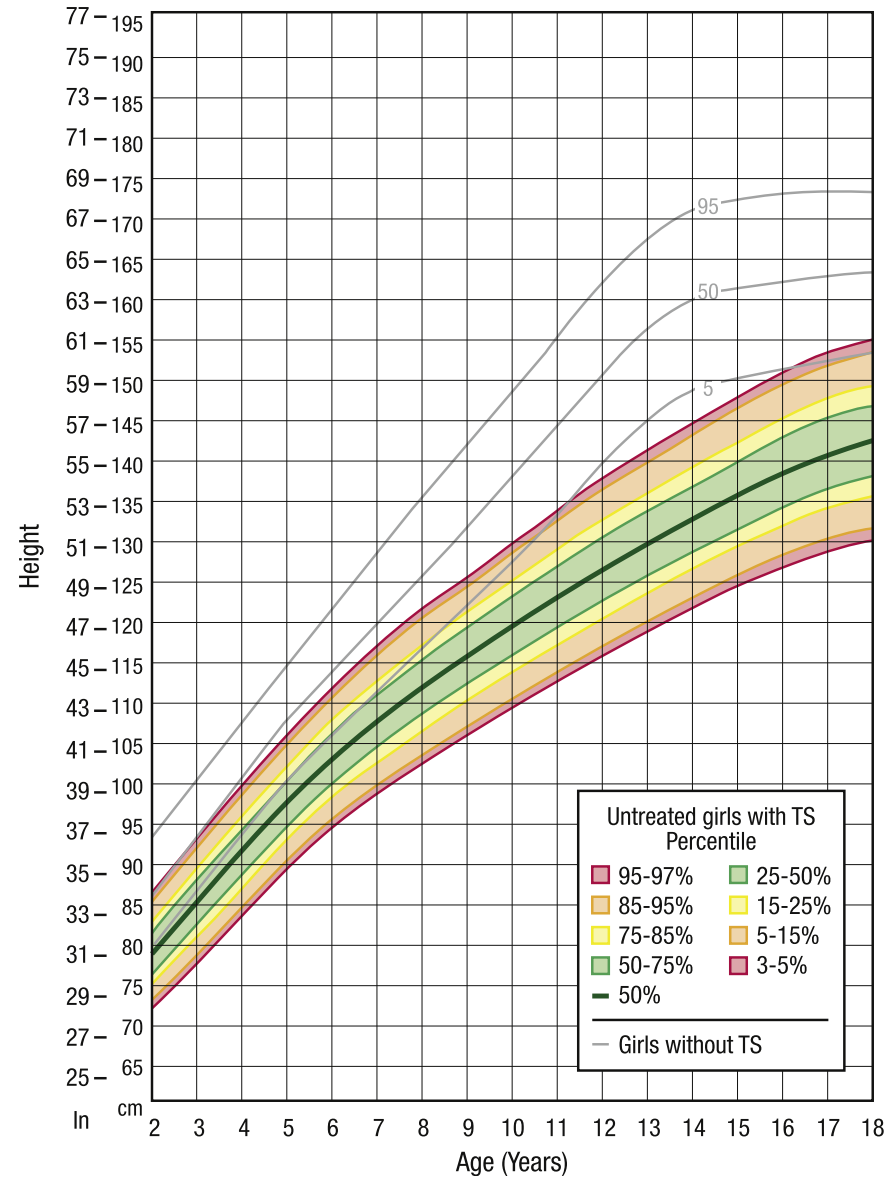
- Nelle patologie endocrine l'accrescimento staturale rallenta prima o contemporaneamente a quello ponderale
- Nelle patologie da alterato apporto nutrizionale l'accrescimento ponderale rallenta prima di quello staturale

Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents

Alan D. Rogol, MD, PhD[1], and Gregory F. Hayden, MD[2]

J Pediatrics 2014; 164 (5); suppl1

TS

2014 Rogol Short Stature

Sindrome di Turner

- disgenesia gonadica
- bassa statura (media 143 cm)
- segni clinici e radiologici tipici
  - facies caratteristica
    - rapporto tronco-arti aumentato, cubito valgo, impianto basso dei capelli, palato ogivale, collo corto,numerosi nevi pigmentati,edema neonatale a mani e piedi, elevata frequenza di otiti medie
  - metacarpi corti (specie il IV)
  - malformazioni cardiache (aorta bicuspide non stenotica, coartazione dell'aorta, stenosi aortica) dei reni e delle vie urinarie (reni a ferro di cavallo, duplicazione della pelvi e dell'uretere, idronefrosi)
  - più alta incidenza di malattie autoimmunitarie (tiroiditi, diabete mellito, morbo di Crohn, artrite reumatoide), di ipertensione e osteoporosi.
- in molti casi possono mancare molti dei segni tipici
- anomalie del cariotipo
- gene SHOX (short stature homeobox-containing gene)

Deformità
di Madelung

Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents

Alan D. Rogol, MD, PhD[1], and Gregory F. Hayden, MD[2]

J Pediatrics 2014; 164 (5); suppl1

SHOX D

ISS
SHOX deficiency

$\frac{\text{leg length + arm span}}{\text{sitting height}}$

3.0
2.9
2.8
2.7
2.6
2.5
2.4

100 110 120 130 140 150

Height (cm)

2014 Rogol Short Stature

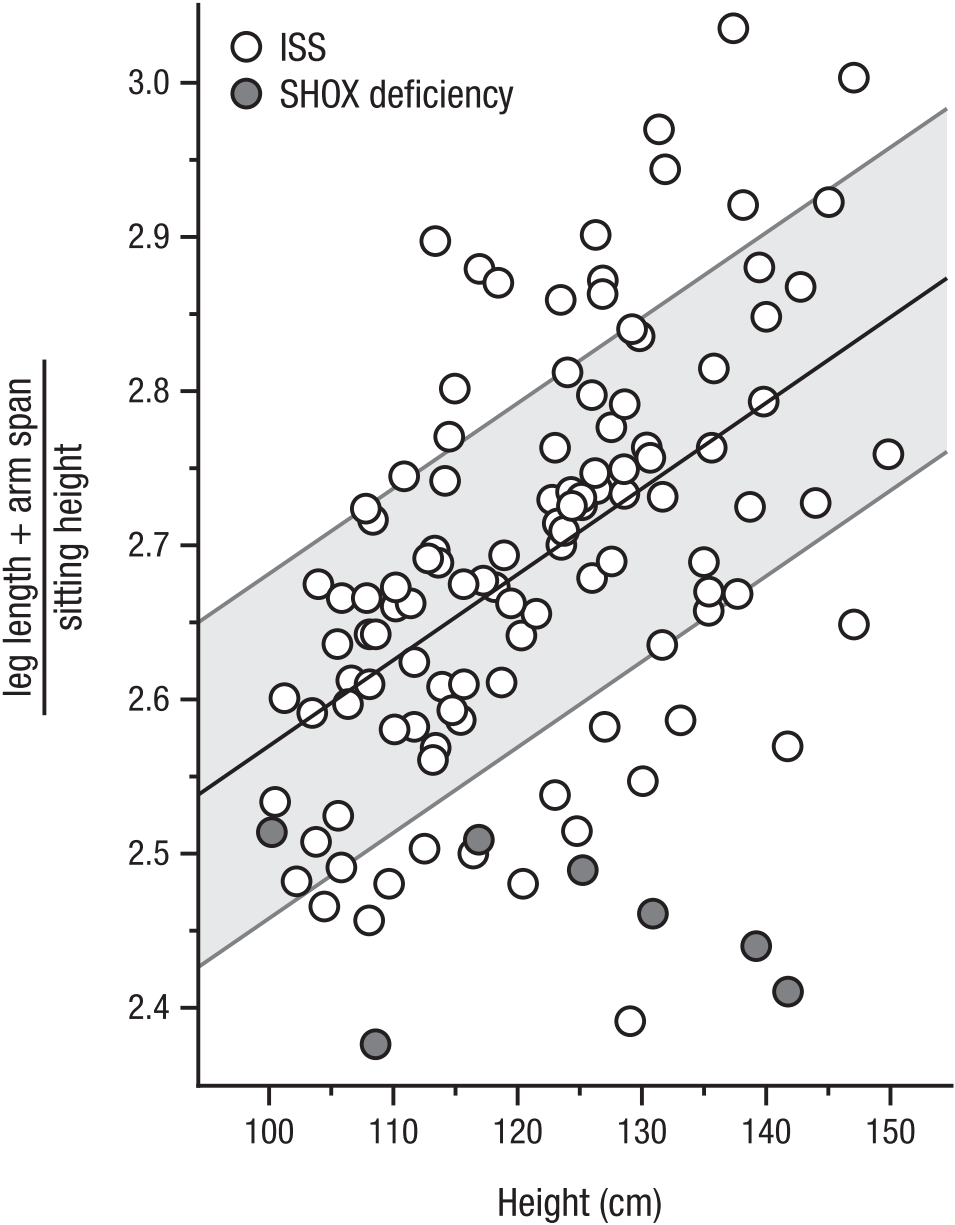



Table 20: **The types of Intrauterine Growth Restriction.**

	Symmetrical Type	Asymmetrical Type
Proportion	Body length, weight and head circumference are equally affected, proportional stunted growth	Birth weight, but not length and head circumference are small for gestational age
Time of harm	Already during the 1st and 2nd trimester foetal Development is disturbed. Cell division and cell growth are retarded.	During 3rd trimester
Frequency	10–20%	70–80%
Etiology	Genetic, chromosomal, toxic factors like nicotine, alcohol, viral infections	Imposed restriction in nutrient and gas exchange by foetal malnutrition, placental dysfunction

Michael Hermanussen (ed.)
AUXOLOGY
Studying Human Growth and Development
Schweizerbart Science Publishers 2013

Per accedere al trattamento con GH in individui nati SGA è necessario rispondere ai seguenti criteri:

- peso alla nascita ≤ -2 DS (<3° centile) per l'età gestazionale, **basato sulle tavole di Bertino**

e/o

- lunghezza alla nascita -2 DS secondo le tavole di Bertino
- età al momento dell'inizio della terapia con GH uguale o superiore ai 4 anni
- statura inferiore o uguale a -2,5 DS e velocità di crescita inferiore al 50° centile.

Iter diagnostico nelle basse stature e nel deficit di GH in particolare

- Anamnesi
- Esame obiettivo
- Valutazione auxologica: statura, proporzioni corporee e velocità di crescita
- Valutazione età ossea
- Esami di routine per escludere patologie d'organo o di apparato: esami di funzionalità renale ed epatica, ATG, (IgA), esame parassitologico feci, FT4, TSH
- Cariotipo (femmine)

- Dosaggio IGF-I e/o IGFBP-3 (effettori periferici)
- Valutazione della secrezione di GH
  - stimolo farmacologico (o fisiologico) (ripetuto se patologico)
  - concentrazione integrata (nella notte o nelle 24 ore)
- Determinazione della eventuale patologia alla base del difetto di GH (RM) e di altri deficit associati

significato di “bassa statura”

quanto è “bassa” la bassa statura

visione personale

quanto è importante la bassa statura

visione personale e sociale

quanto limita la bassa statura

visione sociale

quanto è sentita la bassa statura

visione personale

Height and Health-Related Quality of Life:
A Nationwide Population Study

Joël Coste, Jacques Pouchot, and Jean-Claude Carel

Biostatistics and Epidemiology Unit (J.C.), Hôtel Dieu, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), F-75004 Paris, France; APEMAC (J.C., J.P.), Equipe d'accueil 4360, Lorraine-Université, Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, France; Department of Internal Medicine (J.P.), Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, F-75908 Paris, France; Université Paris Diderot (J.-C.C.), Sorbonne Paris Cité, F-75013 75004 Paris, France; and Department of Pediatric Endocrinology and Diabetology (J.-C.C.), Hôpital Robert Debré, AP-HP; Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance; and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale Unité Centre d'investigations cliniques, épidémiologie clinique 5, F-75019, Paris, France

J Clin Endocrinol Metab, September 2012, 97(9):3231–3239

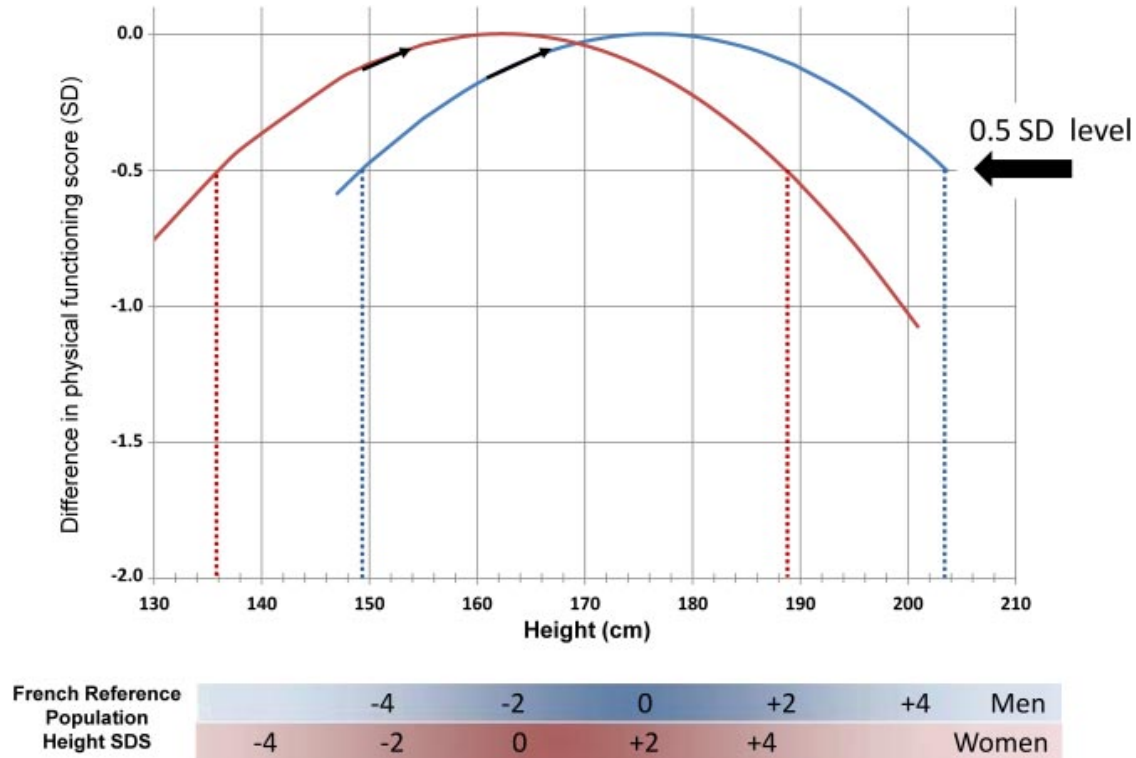



FIG. 2. Relationship between height and physical functioning score of the SF-36. The SD of the standardized physical functioning score for men (*blue curve*) and women (*red curve*); the maximal value of the physical functioning score was arbitrarily set to 0. Coefficients are adjusted for the effects of confounding variables (see Tables 3 and 4). Height below 149.2 and 136.0 cm or above 203.6 and 188.7 cm in men and women, respectively, was associated with a lower physical functioning score of at least 0.5 SD, the level indicating a clinically significant effect (see text). The SD of height in the reference French population are shown on the *bottom abscissa*. The *small arrows* indicate the mean height gain associated with GH treatment for men and women (39).

La bassa statura, di per sé, non è chiaramente una malattia, ma è associata alla percezione di uno svantaggio sociale e psicologico, e questa percezione deve essere cambiata.

Dati da studi prospettici controllati suggeriscono la essenziale normalità dei bambini short-normal.

In assenza di una chiara patologia, fisica e psicologica, la terapia con GH per bambini bassi, ma per il resto nella norma, può essere definita “cosmetica”, aprendo la strada all’etica della cosiddetta “endocrinologia plastica”

Voss LD J Pediatr Endocrinol Metab. 2001 Jun;14(6):701-11.

Questioni etiche riguardo alla somministrazione di GH a bambini con bassa statura:

1) appropriatezza del trattamento medico: non è presente una malattia o un deficit biologico;

2) come procedere in rapporto alla ambiguità o incertezza dei risultati della ricerca

3) difficoltà nel valutare rischi e benefici del trattamento;

4) chi decide?

Macklin R. J Pediatr Endocrinol Metab. 2000;13 Suppl 6: 1349-52.

TABLE 7. Approximate height attainment attributed to GH treatment in various diagnostic categories of short stature

Category	n	SD score			GH benefit	
		Initial height	PH	FH	SD score	cm
GHD						
<1987	792	−4.2	—	−2.3	1.9	10.1
>1987	4529	−2.9	—	−1.4	1.5	9.0
ISS	413	−2.8	−2.1	−1.7	0.4	2.7
Turner	2211	<−3.0	−3.3	−2.3	1.0	5.8
SGA	16[a]	−2.7	−1.7	−1.7	1.0	6.0
	70[b]	−2.9	−2.4	−2.0	0.4	2.4
	40[c]	−2.6	−2.2	−2.2	—	—

[a] Ranke and Lindberg (71). Received GH at a dose of 0.7 IU/kg·week for an average of 4.7 yr.
[b] Coutant *et al.* (72). Received GH at a dose of 0.4 IU/kg·week for an average of 4.6 yr.
[c] Coutant *et al.* (72). Untreated control group.

Guyda HJ, et al. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 4307-16

Large-Scale Pooled Next-Generation Sequencing of 1077 Genes to Identify Genetic Causes of Short Stature

Sophie R. Wang,* Heather Carmichael,* Shayne F. Andrew, Timothy C. Miller, Jennifer E. Moon, Michael A. Derr, Vivian Hwa, Joel N. Hirschhorn, and Andrew Dauber

J Clin Endocrinol Metab, August 2013, 98(8):E1428–E1437

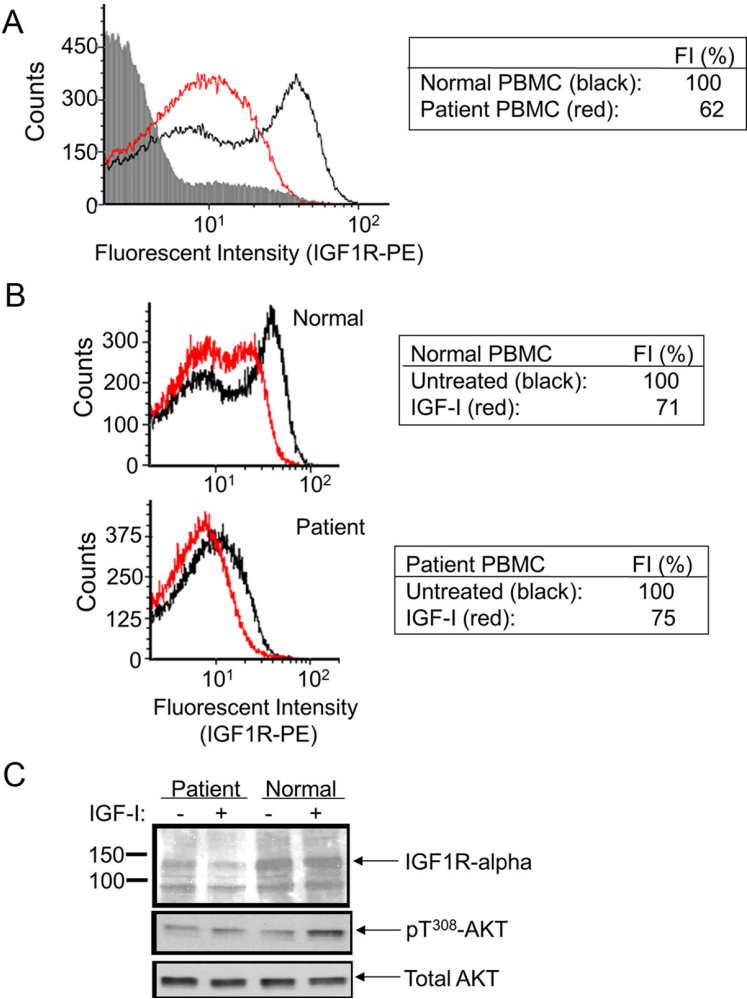



Figure 3. IGF1R expression and signaling in primary peripheral PBMCs of patient carrying heterozygous *IGF1R* c.418dupG. PBMCs were isolated as indicated in *Materials and Methods*. Flow cytometry analysis by FACS was used to detect IGF1R, labeled by PE-conjugated anti-human IGF1R-α antibody (see *Materials and Methods*), on the cell surface of live PBMCs. Live PBMCs (counts, y-axis) and fluorescence emitted by the IGF1R-PE–labeled PBMC were collated (log scale fluorescence intensity, x-axis). (A) Patient (red graph) compared with normal (black graph) PBMCs. Background fluorescence emitted by unlabeled and untreated PBMC control is shown by the gray-shaded region. The geometric mean of the fluorescent intensity (FI) detected in normal PBMCs was given an arbitrary unit of 100% (table). (B) Effect of IGF-I treatment (100 ng/mL, 1 hour) on the detection of IGF1R-PE–labeled PBMC from normal (top panel) and patient (bottom panel) PBMCs. For each, the geometric mean of the fluorescent intensity (FI) detected in untreated PBMCs was given an arbitrary unit of 100%. (C) Western immunoblot analysis of total cell lysates from PBMCs treated with IGF-I (100 ng/mL) vs untreated cells. Molecular mass (kilodaltons) is indicated on the left side of the immunoblots. The intracellular proteins detected are indicated by arrows (on right).

Etiologies and Early Diagnosis of Short Stature and Growth Failure in Children and Adolescents

Alan D. Rogol, MD, PhD[1], and Gregory F. Hayden, MD[2]

J Pediatrics 2014; 164 (5); suppl1

2014 Rogol Short Stature